

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Everolimus/Pharmazac 2,5 mg δισκία

Everolimus/Pharmazac 5 mg δισκία

Everolimus/Pharmazac 10 mg δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Everolimus/Pharmazac 2,5 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 2,5 mg εβερόλιμους.

*Έκδοχο με γνωστή δράση*

Κάθε δισκίο περιέχει 74,3 mg λακτόζης.

Everolimus/Pharmazac 5 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg εβερόλιμους.

*Έκδοχο με γνωστή δράση*

Κάθε δισκίο περιέχει 148,5 mg λακτόζης.

Everolimus/Pharmazac 10 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg εβερόλιμους.

*Έκδοχο με γνωστή δράση*

Κάθε δισκίο περιέχει 297,0 mg λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Everolimus/Pharmazac 2,5 mg δισκία: λευκά έως υπόλευκα, ωοειδή, αμφίκυρτα δισκία (περίπου 10 x 5 mm), χαραγμένα με την ένδειξη E9VS στη μία πλευρά και την ένδειξη 2.5 στην άλλη πλευρά.

Everolimus/Pharmazac 5 mg δισκία: λευκά έως υπόλευκα, ωοειδή, αμφίκυρτα δισκία (περίπου 13 x 6 mm), χαραγμένα με την ένδειξη E9VS 5 στη μία πλευρά και την ένδειξη 5 στην άλλη πλευρά.

Everolimus/Pharmazac 10 mg δισκία: λευκά έως υπόλευκα, ωοειδή, αμφίκυρτα δισκία (περίπου 16 x 8 mm), χαραγμένα με την ένδειξη E9VS 10 στη μία πλευρά και την ένδειξη 10 στην άλλη πλευρά.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θετικός σε ορμονικούς υποδοχείς προχωρημένος καρκίνος του μαστού

Το Everolimus/Pharmazac ενδείκνυται για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του μαστού ο οποίος είναι θετικός σε ορμονικούς υποδοχείς και αρνητικός σε HER2/neu, σε συνδυασμό με εξεμεστάνη, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς συμπτωματική σπλαγχνική νόσο μετά από υποτροπή ή εξέλιξη έπειτα από θεραπεία με μη στεροειδή αναστολέα της αρωματάσης.

Παγκρεατικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι

Το Everolimus/Pharmazac ενδείκνυται για τη θεραπεία ανεγχείρητου ή μεταστατικού, πολύ ή μετρίως διαφοροποιημένου παγκρεατικού νευροενδοκρινικού όγκου σε ενήλικες με προϊούσα νόσο.

Γαστρεντερικοί και πνευμονικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι

Το Everolimus/Pharmazac ενδείκνυται για τη θεραπεία ανεγχείρητου ή μεταστατικού, πολύ διαφοροποιημένου (Βαθμού 1 ή 2) μη λειτουργικού γαστρεντερικού και πνευμονικού νευροενδοκρινικού όγκου σε ενήλικες με προϊούσα νόσο (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.1).

#### Καρκίνωμα νεφρών

Το Everolimus/Pharmazac ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο καρκίνωμα νεφρών, η νόσος των οποίων έχει εξελιχθεί υπό ή μετά από θεραπεία με VEGF-στοχευόμενη θεραπεία.

## **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η θεραπεία με Everolimus/Pharmazac θα πρέπει να ξεκινήσει και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

#### Δοσολογία

Για τα διάφορα δοσολογικά σχήματα το Everolimus/Pharmazac διατίθεται σε δισκία των 2,5 mg, 5 mg και 10 mg.

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg εβερόλιμους μία φορά την ημέρα. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί όσο παρατηρείται κλινικό όφελος ή μέχρι να εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Εάν παραληφθεί μια δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει μια επιπλέον δόση, αλλά να πάρει την επόμενη κανονική συνταγογραφημένη δόση ως συνήθως.

#### *Προσαρμογή δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών*

Για τη διαχείριση σοβαρών ή/και μη ανεκτών πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης και/ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Everolimus/Pharmazac. Για ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 1, συνήθως δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Εάν απαιτείται μείωση της δόσης, η συνιστώμενη δόση είναι 5 mg ημερησίως και δεν πρέπει να είναι χαμηλότερη από 5 mg ημερησίως.

Ο Πίνακας 1 συνοψίζει τις συστάσεις για την προσαρμογή δόσης συγκεκριμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

### **Πίνακας 1 Συστάσεις προσαρμογής της δόσης του Everolimus/Pharmazac**

<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>	<b>Σοβαρότητα<sup>1</sup></b>	<b>Προσαρμογή δόσης του Everolimus/Pharmazac</b>
Μη λοιμώδης πνευμονίτιδα	Βαθμού 2	Εξέταση διακοπής της θεραπείας μέχρι τα συμπτώματα να βελτιωθούν σε Βαθμό $\leq 1$ . Επανάραξη της θεραπείας στα 5 mg ημερησίως. Διακοπή της θεραπείας εάν παρουσιαστεί αποτυχία υποχώρησης εντός 4 εβδομάδων.
	Βαθμού 3	Διακοπή της θεραπείας έως ότου τα συμπτώματα υποχωρήσουν σε Βαθμό $\leq 1$ . Εξέταση επανέναρξης της θεραπείας στα 5 mg ημερησίως. Εξέταση διακοπής, εάν η τοξικότητα επανεμφανίζεται σε Βαθμό 3.
	Βαθμού 4	Διακοπή της θεραπείας.
Στοματίτιδα	Βαθμού 2	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό $\leq 1$ . Επανάραξη της θεραπείας στην ίδια δόση. Αν η στοματίτιδα υποτροπιάσει σε Βαθμό 2, διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό $\leq 1$ . Επανάραξη της θεραπείας στα 5 mg ημερησίως.
	Βαθμού 3	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό $< 1$ . Επανάραξη της θεραπείας στα 5 mg ημερησίως.
	Βαθμού 4	Διακοπή της θεραπείας.
Άλλες μη αιματολογικές τοξικότητες (εξαιρούμενων των μεταβολικών	Βαθμού 2	Εάν η τοξικότητα είναι ανεκτή, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Εάν η τοξικότητα γίνει μη ανεκτή, προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό $\leq 1$ . Επανάραξη της θεραπείας στην ίδια δόση. Αν η τοξικότητα υποτροπιάσει σε Βαθμό 2, διακοπή της θεραπείας μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό $\leq 1$ . Επανάραξη της θεραπείας στα 5 mg ημερησίως.

επεισοδίων)	Βαθμού 3	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό $\leq 1$ . Εξέταση επανέναρξης της θεραπείας στα 5 mg ημερησίως. Εξέταση διακοπής, εάν η τοξικότητα επανεμφανίζεται σε Βαθμό 3.
	Βαθμού 4	Διακοπή της θεραπείας.
Μεταβολικά επεισόδια (π.χ. υπεργλυκαιμία, δυσλιπιδαιμία)	Βαθμού 2	Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης.
	Βαθμού 3	Προσωρινή διακοπή της δόσης. Επανάραξη της θεραπείας στα 5 mg ημερησίως.
	Βαθμού 4	Διακοπή της θεραπείας.
Θρομβοπενία	Βαθμού 2 ( $<75, 50 \times 10^9/l$ )	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Επανάραξη της θεραπείας στην ίδια δόση.
	Βαθμού 3 & 4 ( $<50 \times 10^9/l$ )	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). Επανάραξη της θεραπείας στα 5 mg ημερησίως.
Ουδετεροπενία	Βαθμού 2 ( $\geq 1 \times 10^9/l$ )	Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης.
	Βαθμού 3 ( $<1, \geq 0,5 \times 10^9/l$ )	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Επανάραξη της θεραπείας στην ίδια δόση.
	Βαθμού 4 ( $<0,5 \times 10^9/l$ )	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Επανάραξη της θεραπείας στα 5 mg ημερησίως.
Εμπύρετη ουδετεροπενία	Βαθμού 3	Προσωρινή διακοπή της δόσης μέχρι υποχώρησης σε Βαθμό $\leq 2$ ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) και χωρίς πυρετό. Επανάραξη της θεραπείας στα 5 mg ημερησίως.
	Βαθμού 4	Διακοπή της θεραπείας.
<sup>1</sup> Η βαθμονόμηση βασίζεται στα Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE) του Εθνικού Ιδρύματος για τον Καρκίνο (NCI) v3.0		

## Ειδικοί πληθυσμοί

*Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥65 ετών)*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

*Ηπατική δυσλειτουργία*

- Ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A) – η συνιστώμενη δόση είναι 7,5 mg ημερησίως.
- Μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) – η συνιστώμενη δόση είναι 5 mg ημερησίως.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C) – συνιστάται η χρήση του Everolimus/Pharmazac μόνο όταν το επιθυμητό όφελος υπερτερεί του κινδύνου. Σε αυτή την περίπτωση, η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2,5 mg ημερησίως.

Θα πρέπει να γίνονται τροποποιήσεις της δόσης εάν η ηπατική κατάσταση του ασθενούς μεταβληθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Everolimus/Pharmazac σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

## Τρόπος χορήγησης

Το Everolimus/Pharmazac θα πρέπει να χορηγείται από το στόμα μία φορά την ημέρα την ίδια ώρα κάθε ημέρα, σταθερά με ή χωρίς φαγητό (βλ παράγραφο 5.2). Τα δισκία Everolimus/Pharmazac θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό. Τα δισκία δεν θα πρέπει να μασώνται ή να θρυμματίζονται.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε άλλα παράγωγα ραπαμυκίνης ή κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### Μη λοιμώδης πνευμονίτιδα

Η μη λοιμώδης πνευμονίτιδα είναι μια επίδραση της κατηγορίας των παραγώγων ραπαμυκίνης, συμπεριλαμβανομένου του εβερόλιμους. Μη λοιμώδης πνευμονίτιδα (συμπεριλαμβάνεται η διάμεση πνευμονοπάθεια) έχει αναφερθεί συχνά σε ασθενείς που λάμβαναν Everolimus/Pharmazac (βλέπε παράγραφο 4.8). Ορισμένα περιστατικά ήταν σοβαρά και σε σπάνιες περιπτώσεις παρατηρήθηκε θανατηφόρος έκβαση. Η διάγνωση μη λοιμώδους πνευμονίτιδας θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν μη ειδικά αναπνευστικά σημεία και συμπτώματα, όπως υποξία, υπεζωκοτική συλλογή, βήχας ή δύσπνοια και στους οποίους έχουν αποκλειστεί λοιμώδη, νεοπλασματικά και λοιπά μη ιατρικά αίτια με κατάλληλες παρακλινικές εξετάσεις. Κατά την διαφορική διάγνωση της μη λοιμώδους πνευμονίτιδας θα πρέπει να αποκλειστούν ευκαριακές λοιμώξεις όπως πνευμονία από *pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PJP/ PCP) (βλέπε παρακάτω «Λοιμώξεις»). Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να αναφέρουν αμέσως τυχόν νέα ή επιδεινούμενα αναπνευστικά συμπτώματα.

Ασθενείς που αναπτύσσουν ακτινολογικές μεταβολές ενδεικτικές μη λοιμώδους πνευμονίτιδας και παρουσιάζουν λίγα ή καθόλου συμπτώματα, μπορούν να συνεχίσουν τη θεραπεία με Everolimus/Pharmazac χωρίς προσαρμογές της δόσης. Εάν τα συμπτώματα είναι μέτρια (Βαθμού 2) ή σοβαρά (Βαθμού 3) μπορεί να ενδείκνυται η χρήση κορτικοστεροειδών μέχρι την υποχώρηση των κλινικών συμπτωμάτων.

Για τους ασθενείς για τους οποίους απαιτείται η χρήση κορτικοστεροειδών για τη θεραπεία της μη λοιμώδους πνευμονίτιδας, μπορεί να ληφθεί υπόψη η προφύλαξη από την PJP/PCP.

### Λοιμώξεις

Το εβερόλιμους έχει ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες και μπορεί να προδιαθέτει τους ασθενείς σε βακτηριακές, μυκητιασικές, ιογενείς ή πρωτοζωικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων με ευκαιριακά παθογόνα (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς που λαμβάνουν Everolimus/Pharmazac έχουν περιγραφεί εντοπισμένες και συστηματικές λοιμώξεις, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται η πνευμονία, λοιπές βακτηριακές λοιμώξεις, διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις, όπως η ασπεργίλλωση, η καντιντίαση ή PJP/PCP και ιογενής λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας Β. Ορισμένες από αυτές τις λοιμώξεις ήταν σοβαρές (π.χ. οδήγησαν σε σηψαιμία, αναπνευστική ή ηπατική ανεπάρκεια) και σε κάποιες περιπτώσεις θανατηφόρες.

Οι ιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων με το Everolimus/Pharmazac. Προϋπάρχουσες λοιμώξεις θα πρέπει να θεραπεύονται κατάλληλα και να έχουν υποχωρήσει πλήρως πριν από την έναρξη της θεραπείας με Everolimus/Pharmazac. Κατά τη διάρκεια της χρήσης του Everolimus/Pharmazac, οι ιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να επαγρυπνούν για συμπτώματα και σημεία λοίμωξης, εάν διαγνωσθεί λοίμωξη να ξεκινούν αμέσως κατάλληλη θεραπεία και να συζητηθεί η διακοπή ή ο τερματισμός της θεραπείας με Everolimus/Pharmazac.

Σε περίπτωση διάγνωσης διηθητικής συστηματικής μυκητιασικής λοίμωξης, η θεραπεία με το Everolimus/Pharmazac θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και οριστικά και ο ασθενής να λάβει κατάλληλη αντιμυκητιασική θεραπεία.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά PJP/PCP, ορισμένα με θανατηφόρο έκβαση, σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εβερόλιμους. Η PJP/PCP πιθανόν να σχετίζεται με την ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών ή άλλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η προφύλαξη από PJP/PCP, όταν είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών ή άλλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων.

### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας που φανερώνονται μέσω συμπτωμάτων που συμπεριλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται μόνο σε, αναφυλαξία, δύσπνοια, έξαψη, θωρακικό άλγος ή αγγειοοίδημα (π.χ. διόγκωση των αεραγωγών ή της γλώσσας, με ή χωρίς αναπνευστική δυσλειτουργία) έχουν παρατηρηθεί με το εβερόλιμους (βλέπε παράγραφο 4.3).

### Ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ)

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολείς ΜΕΑ (π.χ. ραμπρίλη) πιθανόν να έχουν αυξημένο κίνδυνο αγγειοοιδήματος (π.χ. πρήξιμο στους αεραγωγούς ή την γλώσσα, με ή χωρίς αναπνευστική ανεπάρκεια) (βλέπε παράγραφο 4.5).

### Στοματίτιδα

Η στοματίτιδα, περιλαμβανομένων των στοματικών εξελκώσεων και της στοματικής βλεννογονίτιδας, είναι η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Everolimus/Pharmazac (βλέπε παράγραφο 4.8). Η στοματίτιδα εμφανίζεται κυρίως εντός των πρώτων 8 εβδομάδων θεραπείας. Μια μονού σκέλους μελέτη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο του μαστού που έκαναν θεραπεία με εβερόλιμους και εξεμεστάνη κατέδειξε πως ένα στεροειδές πόσιμο διάλυμα ελεύθερο οινόπνευματος, χορηγούμενο σαν στοματικό διάλυμα κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες της θεραπείας, μπορεί να μειώσει την εμφάνιση και την σοβαρότητα της στοματίτιδας (βλέπε παράγραφο 5.1). Η αντιμετώπιση της στοματίτιδας μπορεί επομένως να περιλαμβάνει την προληπτική και/ή θεραπευτική χρήση τοπικών θεραπειών όπως ενός στεροειδούς πόσιμου διαλύματος ελεύθερου οινόπνευματος που χρησιμοποιείται σαν στοματικό διάλυμα. Παρόλα αυτά, θα πρέπει να αποφεύγονται προϊόντα που περιέχουν παράγωγα οινόπνευματος, υπεροξειδίου του υδρογόνου, ιωδίου και θυμαριού καθώς μπορεί να επιδεινώσουν την κατάσταση. Συνιστάται η παρακολούθηση και η θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων, ιδιαίτερα σε ασθενείς που κάνουν θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που βασίζονται σε στεροειδή. Αντιμυκητιασικοί παράγοντες δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εκτός εάν έχει διαγνωσθεί μυκητιασική λοίμωξη (βλέπε παράγραφο 4.5).

### Περιστατικά νεφρικής ανεπάρκειας

Περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), μερικές με

θανατηφόρα έκβαση, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με εβερόλιμους (βλέπε παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να ελέγχεται η νεφρική λειτουργία ειδικότερα σε ασθενείς που έχουν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου οι οποίοι μπορεί να επιβαρύνουν περαιτέρω τη νεφρική λειτουργία.

#### Εργαστηριακές εξετάσεις και παρακολούθηση

##### Νεφρική λειτουργία

Αυξήσεις κρεατινίνης ορού, συνήθως ήπιες, και πρωτεϊνουρία έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, στην οποία συμπεριλαμβάνεται η μέτρηση της ουρίας αίματος (BUN), των πρωτεϊνών στα ούρα ή της κρεατινίνης ορού πριν από την έναρξη θεραπείας με Everolimus/Pharmazac και ανά τακτά διαστήματα μετέπειτα.

##### Γλυκόζη αίματος

Υπεργλυκαιμία έχει αναφερθεί (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνιστάται η παρακολούθηση της γλυκόζης ορού νηστείας πριν από την έναρξη θεραπείας με Everolimus/Pharmazac και ανά τακτά διαστήματα μετέπειτα.

Συνιστάται η συχνότερη παρακολούθηση όταν το Everolimus/Pharmazac χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία πιθανόν να προκαλούν υπεργλυκαιμία. Όταν είναι δυνατόν η βέλτιστη γλυκαιμική ρύθμιση θα πρέπει να επιτευχθεί πριν από την έναρξη της θεραπείας ενός ασθενούς με Everolimus/Pharmazac.

##### Λιπίδια αίματος

Δυσλιπιδαιμία (περιλαμβανομένης υπερχοληστερολαιμίας και υπερτριγλυκεριδαιμίας) έχουν αναφερθεί. Συνιστάται η ρύθμιση της χοληστερόλης αίματος και των τριγλυκεριδίων πριν την έναρξη της θεραπείας με Everolimus/Pharmazac και ανά τακτά διαστήματα μετέπειτα, καθώς και η αντιμετώπιση με την κατάλληλη ιατρική θεραπεία.

##### Αιματολογικές παράμετροι

Μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένα λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα και αιμοπετάλια έχουν αναφερθεί (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνιστάται η παρακολούθηση με γενικές εξετάσεις αίματος πριν από την έναρξη θεραπείας με Everolimus/Pharmazac και ανά τακτά διαστήματα μετέπειτα.

#### Λειτουργικοί καρκινοειδείς όγκοι

Σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή πολυκεντρική μελέτη σε ασθενείς με λειτουργικούς καρκινοειδείς όγκους, το εβερόλιμους και depot οκτρεοτίδη συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο και depot οκτρεοτίδη. Η μελέτη δεν ανταποκρίθηκε στο κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας (επιβίωση χωρίς εξέλιξη [PFS]) και η ενδιάμεση ανάλυση της συνολικής επιβίωσης αριθμητικά ευνοούσε το σκέλος εικονικού φαρμάκου και depot οκτρεοτίδης. Έτσι, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του εβερόλιμους σε ασθενείς με λειτουργικούς καρκινοειδείς όγκους δεν έχουν τεκμηριωθεί.

#### Προγνωστικοί παράγοντες σε γαστρεντερικούς και πνευμονικούς νευροενδοκρινικούς όγκους

Σε ασθενείς με μη-λειτουργικούς γαστρεντερικούς και πνευμονικούς νευροενδοκρινικούς όγκους και καλούς βασικούς προγνωστικούς παράγοντες, π.χ. ειλεό ως πρωτογενή προέλευση του όγκου και κανονικά επίπεδα χρωμογρανίνης A ή χωρίς τη συμμετοχή των οστών, η εξατομικευμένη αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου θα πρέπει να πραγματοποιείται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Everolimus/Pharmazac.

Στην υποομάδα των ασθενών με ειλεό ως πρωτογενή προέλευση του όγκου έγινε περιορισμένη αναφορά οφέλους ως προς την PFS (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Αλληλεπιδράσεις

Η παράλληλη χορήγηση με αναστολείς και επαγωγείς του CYP3A4 και/ή της P-γλυκοπρωτεΐνης (PgP), η οποία αποτελεί αντλία εκροής πολλών φαρμάκων, θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η παράλληλη χορήγηση ενός **μέτριας ισχύος** CYP3A4 και/ή PgP αναστολέα ή επαγωγέα δεν μπορεί να αποφευχθεί, η ρύθμιση της δόσης του Everolimus/Pharmazac θα πρέπει να εξεταστεί βάσει της προβλεπόμενης τιμής AUC (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η συνυπάρχουσα θεραπεία με **ισχυρούς** αναστολείς του CYP3A4 προκαλεί δραματική αύξηση της συγκέντρωσης του εβερόλιμους στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 4.5). Επί του παρόντος δεν υπάρχουν επαρκή

στοιχεία για να επιτρέψουν συστάσεις για τη δοσολογία σε αυτή την κατάσταση. Έτσι, η παράλληλη θεραπεία με Everolimus/Pharmazac και **ισχυρούς** αναστολείς δεν συνιστάται.

Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το Everolimus/Pharmazac λαμβάνεται σε συνδυασμό με από του στόματος υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό εύρος λόγω των πιθανών αλληλεπιδράσεων των φαρμάκων. Εάν το Everolimus/Pharmazac λαμβάνεται με από του στόματος υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό εύρος (π.χ. πιμοζίδη, τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, κινιδίνη ή παράγωγα των αλκαλοειδών της ερυσιβόδου ολύρας), ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται στις πληροφορίες για το προϊόν του από του στόματος υπόστρωματος του CYP3A4 (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Η έκθεση στο εβερόλιμους ήταν αυξημένη στους ασθενείς με ήπια (Child-Pugh A), μέτρια (Child-Pugh B) και σοβαρή (Child-Pugh C) ηπατική δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Η χρήση του Everolimus/Pharmazac συνιστάται μόνο σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C) εάν το δυνητικό όφελος υπερτερεί του κινδύνου (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα που να υποστηρίζουν συστάσεις για αναπροσαρμογή της δόσης για τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

#### Εμβολιασμοί

Η χρήση εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη θεραπεία με Everolimus/Pharmazac (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Επιλοκές στην επούλωση τραύματος

Η διαταραγμένη επούλωση τραύματος είναι μια ταξινομημένη δράση των παραγών της ραπαμυκίνης, συμπεριλαμβανομένου του εβερόλιμους. Έτσι χρειάζεται προσοχή όταν το Everolimus/Pharmazac χρησιμοποιείται στη περι-εγχειρητική περίοδο.

#### Προειδοποιήσεις σχετικά με τα έκδοχα

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

**Πίνακας 2 Επιδράσεις άλλων δραστικών ουσιών στο εβερόλιμους**

Δραστική ουσία με βάση την αλληλεπίδραση	Αλληλεπίδραση - Αλλαγή στο AUC/Cmax του εβερόλιμους. Γεωμετρική μέση αναλογία (παρατηρούμενο όριο)	Συστάσεις όσον αφορά στην ταυτόχρονη χορήγηση
<b>Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4/PgP</b>		
<b>Κετοконаζόλη</b>	AUC ↑15,3 φορές (όριο 11,2-22,5) Cmax ↑4,1 φορές (όριο 2,6-7,0)	Η ταυτόχρονη θεραπεία του Everolimus/Pharmazac και ισχυρών αναστολέων δεν συνιστάται.
<b>Ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη</b>	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μεγάλη αύξηση της συγκέντρωσης του εβερόλιμους	
<b>Τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη</b>		
<b>Νεφαζοδόνη</b>		

<b>Ριτοναβίρη, αταζαναβίρη, σαγκουιναβίρη, δαρουναβίρη, ινδιναβίρη, νελφίναβίρη</b>		
<b>Μέτριας ισχύος αναστολείς του CYP3A4/PgP</b>		
<b>Ερυθρομυκίνη</b>	AUC ↑4,4 φορές (όριο 2,0-12,6) Cmax ↑2,0 φορές (όριο 0,9-3,5)	Χρειάζεται προσοχή όταν η ταυτόχρονη χορήγηση μέτριας ισχύος αναστολέων του CYP3A4 ή της PgP δεν μπορεί να αποφευχθεί. Εάν απαιτείται για τον ασθενή ταυτόχρονη χορήγηση ενός μέτριας ισχύος αναστολέα του CYP3A4 ή της PgP, η μείωση της δόσης σε 5 mg τη μέρα ή 2,5 mg τη μέρα μπορεί να εξεταστεί. Ωστόσο, δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία για αυτή τη δοσολογική ρύθμιση. Λόγω μεταβλητότητας μεταξύ ατόμων, η συνιστώμενη δόση μπορεί να μην είναι ιδανική για όλα τα άτομα, έτσι συνιστάται η στενή παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Εάν ο μέτριας ισχύος αναστολέας διακοπεί, λάβετε υπόψη μια περίοδο κάθαρσης τουλάχιστον 2 με 3 ημερών (μέσο ς χρόνος αποβολής για τους πλέον διαδεδομένους αναστολείς μέτριας ισχύος) πριν η δόση του Everolimus/Pharmazac επανέρθει στη δόση που χρησιμοποιείτο πριν την έναρξη της ταυτόχρονης χορήγησης.  Ο συνδυασμός θα πρέπει να αποφεύγεται.
<b>Ιματινίμη</b>	AUC ↑ 3,7 φορές Cmax ↑ 2,2 φορές	
<b>Βεραπαμίλη</b>	AUC ↑3,5 φορές (όριο 2,2-6,3) Cmax ↑2,3 φορές (όριο 1,3-3,8)	
<b>Κυκλοσπορίνη από το στόμα</b>	AUC ↑2,7 φορές (όριο 1,5-4,7) Cmax ↑1,8 φορές (όριο 1,3-2,6)	
<b>Φλουκοναζόλη</b>	Δεν έχει μελετηθεί.	
<b>Διλτιαζέμη</b>	Αναμένεται μεγάλη αύξηση της έκθεσης.	
<b>Δρονεδαρόνη</b>	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται αύξηση της έκθεσης.	
<b>Αμπρεναβίρη, φοσαμπρεναβίρη</b>	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μεγάλη αύξηση της έκθεσης.	
<b>Χυμός Γκρέιπφρουτ ή άλλο φαγητό που επηρεάζει το CYP3A4/PgP</b>	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μεγάλη αύξηση της έκθεσης (η επίδραση ποικίλλει ευρέως).	
<b>Δραστική ουσία με βάση την αλληλεπίδραση</b>	<b>Αλληλεπίδραση - Αλλαγή στο AUC/Cmax του <u>εβερόλιμους</u> Γεωμετρική μέση αναλογία (παρατηρούμενο όριο)</b>	
<b>Ισχυροί και μέτριας ισχύος επαγωγείς του CYP3A4</b>		
<b>Ριφαμπικίνη</b>	AUC ↓63%, (όριο 0-80%) Cmax ↓58% (όριο 10-70%)	Αποφύγετε την ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4. Εάν απαιτείται για τον ασθενή η ταυτόχρονη χορήγηση ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4, πρέπει να εξεταστεί μια αύξηση της δόσης του Everolimus/Pharmazac από 10 mg/μέρα μέχρι 20 mg/μέρα χρησιμοποιώντας αυξήσεις των 5 mg ή λιγότερων την Ημέρα 4 και 8 μετά την έναρξη της χρήσης
<b>Δεξαμεθαζόνη</b>	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μείωση της έκθεσης.	
<b>Καρμπαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη</b>	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μείωση της έκθεσης.	



<b>Εφαβιρένζη, νεβιραπίνη</b>	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μείωση της έκθεσης.	του επαγωγέα. Αυτή η δόση του Everolimus/Pharmazac προβλέπεται να ρυθμίσει την τιμή AUC στο όριο που παρατηρείται χωρίς τους επαγωγείς. Ωστόσο, δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα με αυτή τη ρύθμιση της δόσης. Εάν διακοπεί η θεραπεία με τον επαγωγέα, λάβετε υπόψη μια περίοδο κάθαρσης τουλάχιστον 3 με 5 ημερών (αρκετός χρόνος για σημαντική αναστροφή της επαγωγής του ενζύμου) πριν η δόση του Everolimus/Pharmazac επανέρθει στη δόση που χρησιμοποιείται πριν την έναρξη της ταυτόχρονης χορήγησης.
<b>Υπερικόν το διάτρητον (Hypericum Perforatum)</b>	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται μεγάλη μείωση της έκθεσης.	Σκευάσματα που περιέχουν υπερικόν το διάτρητον δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εβερόλιμους

#### Παράγοντες των οποίων η συγκέντρωση στο πλάσμα μπορεί να μεταβληθεί από το εβερόλιμους

Βάσει *in vitro* αποτελεσμάτων, οι συστηματικές συγκεντρώσεις που αποκτήθηκαν μετά από καθημερινές από του στόματος δόσεις των 10 mg κάνουν την αναστολή των Pgp, CYP3A4 και CYP2D6 απίθανη. Ωστόσο, η αναστολή του CYP3A4 και της Pgp στο έντερο δεν πρέπει να αποκλείεται. Μια μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιή άτομα κατέδειξε ότι η ταυτόχρονη χορήγηση μιας από του στόματος δόσης μιδαζολάμης, ένα ευαίσθητο υποστρώμα του CYP3A, με το εβερόλιμους είχε ως αποτέλεσμα την κατά 25% αύξηση της  $C_{max}$  της μιδαζολάμης και την κατά 30% αύξηση της  $AUC_{(0-inf)}$  της μιδαζολάμης. Αυτή η επίδραση είναι πιθανόν να ωφείλεται στην αναστολή του CYP3A4 μέσω του εντέρου από το εβερόλιμους. Ως εκ τούτου το εβερόλιμους μπορεί να επηρεάσει την από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα των συγχορηγούμενων υποστρωμάτων του CYP3A4. Ωστόσο, μια κλινικά σχετική επίδραση στην έκθεση των συστηματικών χορηγούμενων υποστρωμάτων του CYP3A4 δεν αναμένεται (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η συγχορήγηση του εβερόλιμους με την depot οκτρεοτίδη αύξησε τη  $C_{min}$  με ένα γεωμετρικό μέσο λόγο (εβερόλιμους/εικονικό φάρμακο) της τάξεως του 1,47. Μια κλινικά σημαντική επίδραση στην αποτελεσματική ανταπόκριση των ασθενών με προχωρημένους νευροενδοκρινικούς όγκους δεν μπορούσε να αποδειχθεί.

Η συγχορήγηση του εβερόλιμους με την εξεμεστάνη οδήγησε σε αύξηση της  $C_{min}$  και  $C_{2h}$  της εξεμεστάνης κατά 45% και 64%, αντίστοιχα. Ωστόσο, τα αντίστοιχα επίπεδα σταθερής κατάστασης (4 εβδομάδες) της οιστραδιόλης δεν διέφεραν ανάμεσα στα δύο σκέλη θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την εξεμεστάνη σε ασθενείς με θετικό σε ορμονικούς υποδοχείς προχωρημένο καρκίνο του μαστού που ελάμβαναν το συνδυασμό. Η αύξηση των επιπέδων της εξεμεστάνης είναι απίθανο να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια.

#### Ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (MEA)

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολείς MEA (π.χ. ραμιπρίλη) πιθανόν να έχουν αυξημένο κίνδυνο αγγειοοιδήματος (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Εμβολιασμοί

Η ανοσοποιητική ανταπόκριση σε εμβολιασμό μπορεί να επηρεαστεί και, συνεπώς, ο εμβολιασμός μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικός κατά τη θεραπεία με Everolimus/Pharmazac. Η χρήση εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη θεραπεία με Everolimus/Pharmazac (βλ. παράγραφο 4.4). Παραδείγματα εμβολίων με ζώντες μικροοργανισμούς είναι: ενδορρινικό εμβόλιο για την γρίπη, εμβόλιο για την ιλαρά, την παρωτίτιδα, την ερυθρά, από του στόματος χορηγούμενο για την πολιομυελίτιδα, για τον BCG (Βάκιλλος Calmette-Guérin), τον κίτρινο πυρετό, την ανεμοβλογιά και TY21a για τον τύφο.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης

(π.χ. με από του στόματος αγωγή, ενέσιμο ή μη-οιστρογονούχο ορμονικό εμφύτευμα για τον έλεγχο των γεννήσεων, αντισυλληπτικά με βάση την προγεστερόνη, υστερεκτομή, περιέδεση σαλπίνγων, πλήρης αποχή, μέθοδοι φραγμού, ενδομητρική συσκευή (IUD), και/ή αντρική/ γυναικεία στείρωση) όσο λαμβάνουν εβερόλιμους και για έως 8 εβδομάδες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Δεν πρέπει να απαγορευθεί στους άνδρες ασθενείς η προσπάθεια να τεκνοποιήσουν.

### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του εβερόλιμους σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα, συμπεριλαμβανομένης της τοξικότητας στο έμβryo ή το κύημα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το εβερόλιμους δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το εβερόλιμους απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Ωστόσο, στους αρουραίους το εβερόλιμους και/ή οι μεταβολίτες του διέρχονται άμεσα στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Έτσι, γυναίκες που λαμβάνουν εβερόλιμους δε θα πρέπει να θηλάζουν κατά την διάρκεια της θεραπείας και για 2 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση.

### Γονιμότητα

Η πιθανότητα το εβερόλιμους να προκαλεί στειρότητα σε άνδρες και γυναίκες ασθενείς δεν είναι γνωστή, παρόλα αυτά αμηνόρροια (δευτεροπαθής αμηνόρροια ή άλλες ανωμαλίες εμμήνου ρύσης) και συσχετιζόμενη διαταραχή ωχρινότροπου ορμόνης (LH)/θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες ασθενείς. Με βάση μη-κλινικά ευρήματα, η ανδρική και η γυναικεία γονιμότητα μπορεί να επηρεαστούν από τη θεραπεία με εβερόλιμους (βλέπε παράγραφο 5.3).

## **4.7           Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Everolimus/Pharmazac πιθανόν να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται πως πρέπει να προσέχουν όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα εάν παρουσιάσουν κόπωση κατά τη θεραπεία με Everolimus/Pharmazac.

## **4.8           Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Το προφίλ ασφαλείας βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 2.879 ασθενείς που έκαναν θεραπεία με εβερόλιμους σε έντεκα κλινικές μελέτες οι οποίες αποτελούνταν από πέντε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III και πέντε ανοικτές μελέτες φάσης I και μελέτες φάσης II, σχετικές με τις εγκεκριμένες ενδείξεις.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επίπτωση  $\geq 1/10$ ) από τα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφαλείας ήταν (σε φθίνουσα σειρά): στοματίτιδα, εξάνθημα, κόπωση, διάρροια, λοιμώξεις, ναυτία, μειωμένη όρεξη, αναιμία, δυσγευσία, πνευμονίτιδα, περιφερικό οίδημα, υπεργλυκαιμία, εξασθένιση, κνησμός, μειωμένο βάρος, υπερχοληστερολαιμία, επίσταξη, βήχας και κεφαλαλγία.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3-4 (επίπτωση  $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ) ήταν στοματίτιδα, αναιμία, υπεργλυκαιμία, λοιμώξεις, κόπωση, διάρροια, πνευμονίτιδα, εξασθένιση, θρομβοπενία, ουδετεροπενία, δύσπνοια, πρωτεϊνουρία, λεμφοπενία, αιμορραγία, υποφωσφοραιμία, εξάνθημα, υπέρταση, πνευμονία, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) και σακχαρώδης διαβήτης. Οι βαθμοί ακολουθούν το CTCAE Έκδοση 3,0 και 4,03.

### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει την κατηγορία συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν στην συγκεντρωτική ανάλυση που λήφθηκε υπόψη για την συγκέντρωση ασφαλείας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες

παρατίθενται σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και την κατηγορία συχνότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται με χρήση της παρακάτω σύμβασης: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 3 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες**

<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Πολύ συχνές	Λοιμώξεις <sup>a,*</sup>
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές	Αναιμία
Συχνές	Θρομβοπενία, ουδετεροπενία, λευκοπενία, λεμφοπενία
Όχι συχνές	Πανκυτταροπενία
Σπάνιες	Αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Όχι συχνές	Υπερευαισθησία
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη, υπεργλυκαιμία, υπερχοληστερολαιμία
Συχνές	Υπερτριγλυκεριδαίμια, υποφωσφοραιμία, σακχαρώδης διαβήτης, υπερλιπιδαιμία, υποκαλιαιμία, αφυδάτωση, υπασβεστιαίμια
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
Συχνές	Αϋπνία
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές	Δυσγευσία, κεφαλαλγία
Όχι συχνές	Αγευσία
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
Συχνές	Οίδημα του βλεφάρου
Όχι συχνές	Επιπεφυκίτιδα
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	
Όχι συχνές	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Συχνές	Αιμορραγία <sup>b</sup> , υπέρταση
Όχι συχνές	Έξαψη, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του του μεσοθωράκιου</b>	
Πολύ συχνές	Πνευμονίτιδα <sup>γ</sup> , επίσταξη, βήχας
Συχνές	Δύσπνοια
Όχι συχνές	Αιμόπτυση, πνευμονική εμβολή
Σπάνιες	Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Πολύ συχνές	Στοματίτιδα <sup>δ</sup> , διάρροια, ναυτία
Συχνές	Έμετος, ξηροστομία, κοιλιακό άλγος, φλεγμονή βλεννογόνου, άλγος του στόματος, δυσπεψία, δυσφαγία
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Συχνές	Αύξηση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Πολύ συχνές	Στοματίτιδα <sup>δ</sup> , διάρροια, ναυτία
Συχνές	Έμετος, ξηροστομία, κοιλιακό άλγος, φλεγμονή βλεννογόνου, άλγος του στόματος, δυσπεψία, δυσφαγία
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Συχνές	Αύξηση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης

<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Πολύ συχνές	Εξάνθημα, κνησμός
Συχνές	Ξηροδερμία, διαταραχές των ονύχων, ήπια αλωπεκία, ακμή, ερύθημα, ρήξη όνυχα, σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, απολέπιση δέρματος, βλάβες του δέρματος
Σπάνιες	Αγγειοοίδημα*
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Συχνές	Αρθραλγία
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Συχνές	Πρωτεϊνουρία*, αύξηση της κρεατινίνης αίματος, νεφρική ανεπάρκεια*
Όχι συχνές	Αυξημένη ενούρηση κατά την διάρκεια της μέρας, οξεία νεφρική ανεπάρκεια*
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
Συχνές	Έμμηνος ρύση ακανόνιστη <sup>ε</sup>
Όχι συχνές	Αμηνόρροια <sup>ε*</sup>
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Πολύ συχνές	Κόπωση, εξασθένιση, οίδημα περιφερικό
Συχνές	Πυρεξία
Όχι συχνές	Μη καρδιακό θωρακικό άλγος, καθυστερημένη επούλωση τραυμάτων
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Πολύ συχνές	Μείωση σωματικού βάρους
*	Βλέπε επίσης υποπαράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών»
<sup>α</sup>	Συμπεριλαμβάνονται όλες οι αντιδράσεις που παρουσιάζονται στην κατηγορία οργάνου συστήματος «λοιμώξεις και παρασιτώσεις» περιλαμβανομένων (συχνές) πνευμονία, ουρολοίμωξη, (όχι συχνές) βρογχίτιδα, έρπης ζωστήρας, σήψη, απόστημα και μεμονωμένες περιπτώσεις ευκαιριακών λοιμώξεων [π.χ. ασπεργίλλωση, καντιντίαση, πνευμονία από PJP/PCP και ηπατίτιδα β (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4)] και (σπάνιες) ιογενής μυοκαρδίτιδα.
<sup>β</sup>	Συμπεριλαμβάνονται διάφορα περιστατικά αιμορραγίας από διαφορετικά σημεία που δεν αναφέρονται μεμονωμένα
<sup>γ</sup>	Συμπεριλαμβάνεται (πολύ συχνές) η πνευμονίτιδα, (συχνές) η διάμεση πνευμονοπάθεια, η διήθηση πνεύμονα και (σπάνιες) η κυψελιδική αιμορραγία πνεύμονα, η πνευμονική τοξικότητα και η κυψελίτιδα
<sup>δ</sup>	Συμπεριλαμβάνονται (πολύ συχνές) η στοματίτιδα, (συχνές) η αφθώδης στοματίτιδα, η εξέλκωση του στόματος και της γλώσσας και (όχι συχνές) η γλωσσοδυνία και η γλωσσίτιδα
<sup>ε</sup>	Η συχνότητα καθορίστηκε με βάση τον αριθμό των γυναικών στα συγκεντρωτικά δεδομένα, ηλικίας από 10 μέχρι 55 ετών.

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε κλινικές μελέτες και σε αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία, το εβερόλιμους έχει συνδεθεί με σοβαρές περιπτώσεις επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων. Η επανενεργοποίηση των λοιμώξεων είναι ένα προβλεπόμενο γεγονός κατά τις περιόδους ανοσοκαταστολής.

Σε αυθόρμητες αναφορές κατά τις κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, το εβερόλιμους έχει συνδεθεί με περιστατικά νεφρικής ανεπάρκειας (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) και πρωτεϊνουρίας. Συνιστάται ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε αυθόρμητες αναφορές κατά τις κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, το εβερόλιμους έχει συνδεθεί με περιστατικά αμηνόρροιας (δευτεροπαθούς αμηνόρροιας ή άλλων ανωμαλιών εμμήνου ρύσης).

Σε κλινικές μελέτες και σε αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία, το εβερόλιμους έχει συνδεθεί με περιστατικά πνευμονίας από PJP/PCP, ορισμένα με θανατηφόρο έκβαση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε κλινικές δοκιμές και αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα με και χωρίς ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ACE (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Στα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφαλείας, 37% των ασθενών που έκαναν θεραπεία με εβερόλιμους ήταν ηλικίας  $\geq 65$  ετών. Ο αριθμός των ασθενών με ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας με το φαρμακευτικό προϊόν ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών (20% έναντι 13%). Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή ήταν η πνευμονίτιδα (περιλαμβανομένης της διάμεσης πνευμονοπάθειας), η στοματίτιδα, η κόπωση και η δύσπνοια.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες για την Ελλάδα μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> και για την Κύπρο μέσω των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών του Υπουργείου Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Η αναφερόμενη εμπειρία με υπερδοσολογία στον άνθρωπο είναι πολύ περιορισμένη. Μεμονωμένες δόσεις μέχρι 70 mg έχουν χορηγηθεί με αποδεκτή οξεία ανοχή. Σε κάθε περίπτωση υπερδοσολογίας θα πρέπει να ξεκινήσουν γενικά υποστηρικτικά μέτρα.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλαστικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλαστικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE10

### Μηχανισμός δράσης

Το εβερόλιμους είναι εκλεκτικός αναστολέας της mTOR (στόχος της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά). Η mTOR είναι μια σημαντική κινάση σερίνης-θρεονίνης, η ενεργότητα της οποίας είναι γνωστό πως αυξάνεται στην πλειονότητα των ανθρώπινων καρκίνων. Το εβερόλιμους προσδένεται στην ενδοκυτταρική πρωτεΐνη FKBP-12, σχηματίζοντας ένα σύμπλοκο το οποίο αναστέλει την δράση του συμπλόκου mTOR-1 (mTORC1). Η αναστολή του σηματοδοτικού μονοπατιού του mTORC1 παρεμβαίνει στη μετάφραση και τη σύνθεση των πρωτεϊνών μειώνοντας τη δράση της ριβοσωμικής πρωτεϊνικής κινάσης S6 (S6K1) και του ευκαρυωτικού παράγοντα

επιμήκυνσης 4E- δεσμευτικής πρωτεΐνης (4EBP-1) που ρυθμίζει πρωτεΐνες που συμμετέχουν στον κυτταρικό κύκλο, την αγγειογένεση και τη γλυκόλυση. Η S6K1 θεωρείται ότι φωσφορυλιώνει την πρώτη περιοχή ενεργοποίησης του υποδοχέα οιστρογόνων, που είναι υπεύθυνη για την ενεργοποίηση του υποδοχέα χωρίς την πρόσδεση μορίου σε αυτόν. Το εβερόλιμους μειώνει τα επίπεδα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), ο οποίος ενισχύει τις διαδικασίες αγγειογένεσης νεοπλασιών. Το εβερόλιμους είναι ισχυρός αναστολέας της ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού νεοπλασματικών κυττάρων, ενδοθηλιακών κυττάρων, ινοβλαστών και σχετιζόμενων με αιμοφόρα αγγεία λείων μυϊκών κυττάρων και έχει δείχθει ότι μειώνει τη γλυκόλυση σε συμπαγείς όγκους *in vitro* και *in vivo*.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

*Θετικός σε ορμονικούς υποδοχείς προχωρημένος καρκίνος του μαστού*

Η BOLERO-2 (μελέτη CRAD001Y2301), μία τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική, φάσης III μελέτη του εβερόλιμους + εξεμεστάνη έναντι εικονικού φαρμάκου + εξεμεστάνη, πραγματοποιήθηκε σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού θετικό σε ορμονικούς υποδοχείς και αρνητικό σε HER2/neu με υποτροπή ή εξέλιξη μετά από θεραπεία με λετροζόλη ή αναστροζόλη. Η τυχαίοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση την τεκμηριωμένη ευαισθησία σε προηγούμενη ορμονική θεραπεία και την παρουσία σπλαγχνικής μετάστασης. Η ευαισθησία σε προηγούμενη ορμονική θεραπεία ορίστηκε είτε ως (1) τεκμηριωμένο κλινικό όφελος (πλήρη ανταπόκριση [CR], μερική ανταπόκριση [PR], σταθερής νόσος  $\geq 24$  εβδομάδες) από τουλάχιστον μία προηγούμενη ορμονική θεραπεία στα πλαίσια προχωρημένης νόσου ή (2) τουλάχιστον 24 μήνες επικουρικής ορμονικής θεραπείας πριν από την υποτροπή.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο για τη μελέτη ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) που αξιολογήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST (Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης στους Συμπαγείς Όγκους), με βάση την αξιολόγηση του ερευνητή (τοπική ακτινολογική αξιολόγηση). Οι υποστηρικτικές αναλύσεις της PFS βασίστηκαν σε ανεξάρτητη κεντρική ακτινολογική επανεξέταση.

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τη συνολική επιβίωση (OS), το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, το ποσοστό κλινικού οφέλους, την ασφάλεια, την αλλαγή στην ποιότητα ζωής (QoL) και το χρόνο έως την επιδείνωση της ECOG PS (λειτουργική κατάσταση κατά Eastern Cooperative Oncology Group).

Συνολικά 724 ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 στο συνδυασμό εβερόλιμους (10 mg ημερησίως) + εξεμεστάνη (25 mg ημερησίως) (n=485) ή στο σκέλος θεραπείας με εικονικό φάρμακο+ εξεμεστάνη (25 mg ημερησίως) (n=239). Κατά την τελική ανάλυση συνολικής επιβίωσης (OS), η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με εβερόλιμους ήταν 24 εβδομάδες (εύρος 1,0-199,1 εβδομάδες). Η διάμεση διάρκεια θεραπείας με εξεμεστάνη ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα εβερόλιμους + εξεμεστάνης όπου ήταν 29,5 εβδομάδες (1,0-199,1) σε σχέση με 14,1 εβδομάδες (1,0-156,0) στην ομάδα με εικονικό φάρμακο + εξεμεστάνη.

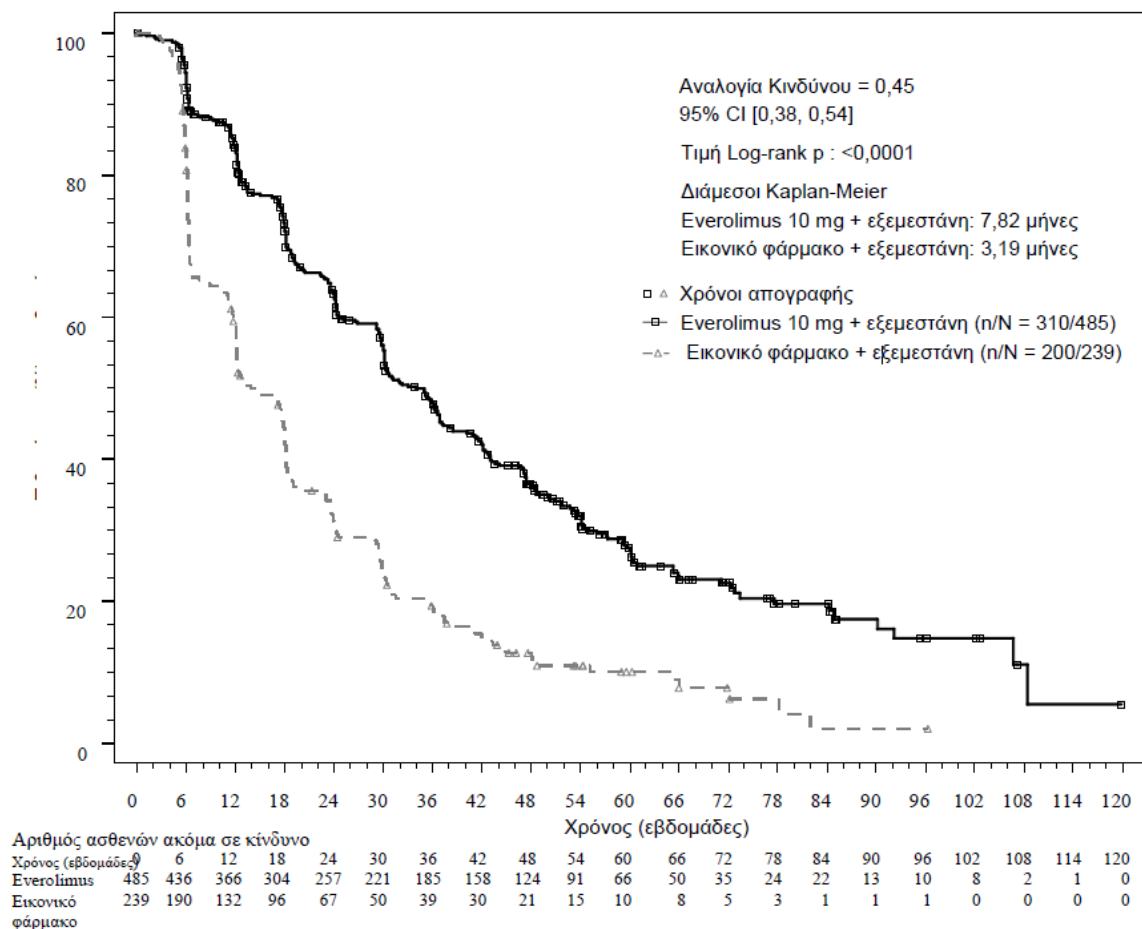
Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ελήφθησαν από την τελική ανάλυση της PFS (βλ. Πίνακα 4 και Σχήμα 1). Οι ασθενείς στο σκέλος υπό εικονικό φάρμακο + εξεμεστάνη δεν μετέβησαν σε θεραπεία με εβερόλιμους κατά τη στιγμή της εξέλιξης.

**Πίνακας 4 Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα της BOLERO-2**

Ανάλυση	εβερόλιμους <sup>a</sup> n=485	Εικονικό φάρμακο <sup>a</sup> n=239	Αναλογία κινδύνου	τιμή p
<b>Διάμεση επιβίωση χωρίς επιδείνωση της νόσου (μήνες) (95% CI)</b>				
Ακτινολογικός έλεγχος από τον ερευνητή	7,8 (6,9 έως 8,5)	3,2 (2,8 έως 4,1)	0,45 (0,38 έως 0,54)	<0,0001
Ακτινολογικός έλεγχος από ανεξάρτητο κριτή	11,0 (9,7 έως 15,0)	4,1 (2,9 έως 5,6)	0,38 (0,31 έως 0,48)	<0,0001
<b>Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (95% CI)</b>				
Διάμεση συνολική επιβίωση	31,0 (28,0 – 34,6)	26,6 (22,6 – 33,1)	0,89 (0,73 – 1,10)	0,1426

Καλύτερη συνολική ανταπόκριση (%) (95% CI)				
Ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης <sup>β</sup>	12,6% (9,8 έως 15,9)	1,7% (0,5 έως 4,2)	μ/δ <sup>δ</sup>	<0,0001 <sup>ε</sup>
Ποσοστό κλινικών οφελών <sup>γ</sup>	51,3% (46,8 έως 55,9)	26,4% (20,9 έως 32,4)	μ/δ <sup>δ</sup>	<0,0001 <sup>ε</sup>
<sup>α</sup> Συν εξεμεστάνη <sup>β</sup> Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης = ποσοστό ασθενών με πλήρη ή μερική ανταπόκριση <sup>γ</sup> Ποσοστό κλινικού οφέλους = ποσοστό ασθενών με πλήρη ή μερική ανταπόκριση ή μεσταθερή νόσο ≥24 εβδομάδες <sup>δ</sup> Δεν εφαρμόζεται <sup>ε</sup> Η τιμή p λαμβάνεται από τον ακριβή έλεγχο Cochran-Mantel-Haenszel με τη χρήση μίας στρωματοποιημένης εκδοχής του μεταθετικού ελέγχου Cochran-Armitage.				

**Σχήμα 1 BOLERO-2 Καμπύλες Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (ακτινολογικός έλεγχος από τον ερευνητή)**



Το εκτιμώμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα στην PFS υποστηρίχθηκε από μία προγραμματισμένη ανάλυση της PFS σε υποομάδες με βάση την αξιολόγηση του ερευνητή. Σε όλες τις υποομάδες που αναλύθηκαν (ηλικία, ευαισθησία σε προηγούμενη ορμονική θεραπεία, αριθμός των οργάνων που συμμετέχουν, κατάσταση των οστικών εστιών στην έναρξη και την παρουσία σπλαγγικών μεταστάσεων και όλες οι μείζονες δημογραφικές και προγνωστικές υποομάδες) παρατηρήθηκε θετική επίδραση της θεραπείας με εβερόλιμους + εξεμεστάνη με την εκτιμώμενη αναλογία κινδύνου (AK) έναντι του εικονικού φαρμάκου + εξεμεστάνη να κυμαίνεται από 0,25 έως 0,60.

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις βαθμολογίες του χρόνου έως την επιδείνωση (≥5%) με βάση το γενικό και

λειτουργικό πεδίο του QLQ-C30 στα δύο σκέλη.

Η μελέτη BOLERO-6 (Μελέτη CRAD001Y2201), μια τυχαιοποιημένη ανοιχτή μελέτη φάσης II τριών σκελών του εβερόλιμους σε συνδυασμό με εξεμεστάνη έναντι εβερόλιμους έναντι καπεσιταμίνης στη θεραπεία των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με θετικό υποδοχέα οιστρογόνων, HER2 / neu αρνητικό, τοπικά προχωρημένο, υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού μετά από υποτροπή ή εξέλιξη προηγούμενος σε λετροζόλη ή αναστροζόλη.

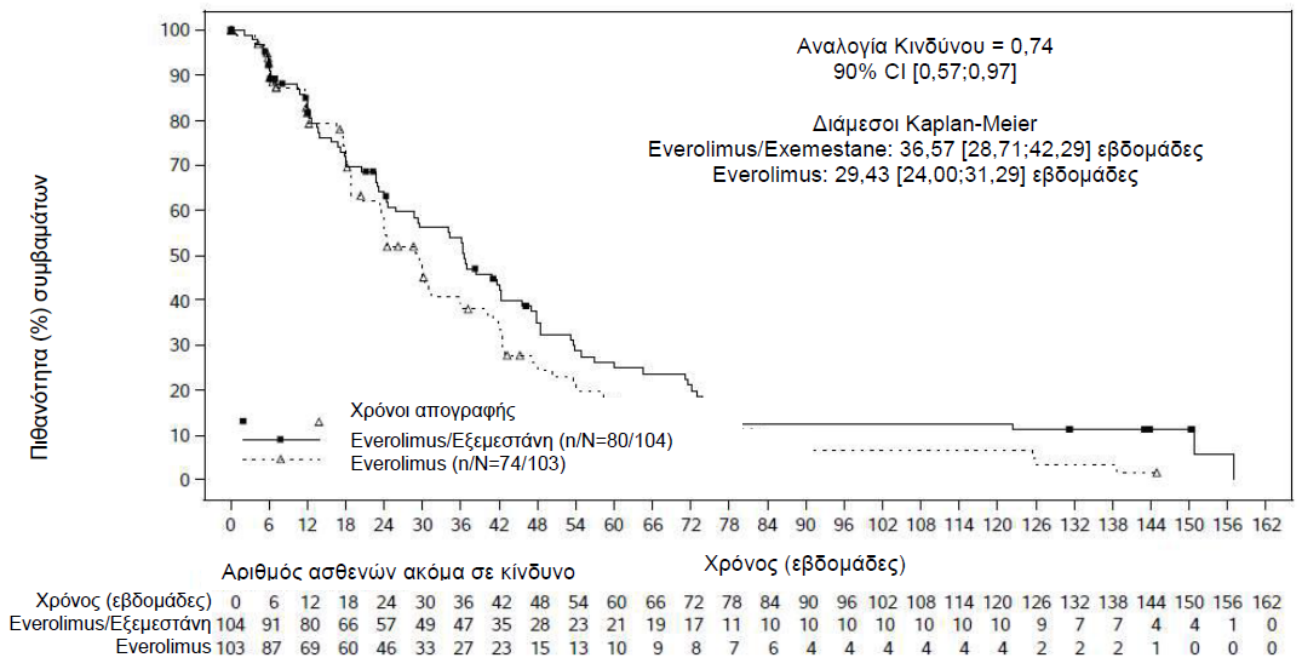
Ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η HR του PFS για το εβερόλιμους + εξεμεστάνη έναντι του εβερόλιμους μόνο. Ο βασικός δευτερεύων στόχος ήταν να εκτιμηθεί η HR του PFS για το εβερόλιμους + εξεμεστάνη έναντι της καπεσιταμίνης.

Άλλοι δευτερεύοντες στόχοι περιλάμβαναν την αξιολόγηση του λειτουργικού συστήματος, το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, το κλινικό όφελος, την ασφάλεια, το χρόνο στην επιδείνωση της απόδοσης του ECOG, το χρόνο υποβάθμισης του QoL και την ικανοποίηση της θεραπείας (TSQM). Δεν είχαν προγραμματιστεί επίσημες στατιστικές συγκρίσεις.

Συνολικά 309 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 στο συνδυασμό εβερόλιμους (10 mg ημερησίως) + εξεμεστάνη (25 mg ημερησίως) (n=104), εβερόλιμους (10 mg ημερησίως), ή καπεσιταμίνη (δόση 1250 mg/m<sup>2</sup> δύο φορές την ημέρα για 2 εβδομάδες ακολουθούμενη από μία εβδομάδα ανάπαυσης, κύκλος 3 εβδομάδων) (n=102). Κατά τη στιγμή της διακοπής των δεδομένων, η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 27,5 εβδομάδες (εύρος 2,0-165,7) στο σκέλος εβερόλιμους + εξεμεστάνη, 20 εβδομάδες (1,3-145,0) στο σκέλος εβερόλιμους και 26,7 εβδομάδες (1,4-177,1) στο σκέλος καπεσιταμίνη.

Το αποτέλεσμα της τελικής ανάλυσης PFS με 154 συμβάντα PFS που παρατηρήθηκε με βάση την αξιολόγηση τοπικού ερευνητή έδειξε ένα εκτιμώμενο HR 0,74 (90% CI: 0,57, 0,97) υπέρ του σκέλους εβερόλιμους + εξεμεστάνη σε σχέση με το σκέλος εβερόλιμους. Το διάμεσο PFS ήταν 8,4 μήνες (90% CI: 6,6, 9,7) και 6,8 μήνες (90% CI: 5,5, 7,2), αντίστοιχα.

**Σχήμα 2 BOLERO-6 Καμπύλες Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (ακτινολογικός έλεγχος από τον ερευνητή)**





Για το βασικό δευτερεύον τελικό σημείο PFS το εκτιμώμενο HR ήταν 1,26 (90% CI: 0,96, 1,66) υπέρ της καπεσιταμίνης έναντι του σκέλους συνδυασμού εβερόλιμους + εξεμεστάνη με βάση ένα σύνολο 148 συμβάντων PFS που παρατηρήθηκαν.

Τα αποτελέσματα του δευτερεύοντος τελικού σημείου OS δεν συμφωνούν με το πρωτεύον τελικό σημείο PFS, με παρατηρούμενη τάση που ευνοεί το σκέλος του εβερόλιμους. Το εκτιμώμενο HR ήταν 1,27 (90% CI: 0,95, 1,70) για τη σύγκριση του OS στο σκέλος του εβερόλιμους σε σχέση με το σκέλος του εβερόλιμους + εξεμεστάνη. Το εκτιμώμενο HR για τη σύγκριση του OS στο σκέλος συνδυασμού εβερόλιμους + εξεμεστάνη σε σχέση με το σκέλος καπεσιταμίνης ήταν 1,33 (90% CI: 0,99, 1,79).

#### *Προχωρημένοι παγκρεατικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι (pNET)*

Η RADIANT-3 (μελέτη CRAD001C2324), μια φασής III, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη του εβερόλιμους και βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) έναντι εικονικού φαρμάκου και BSC σε ασθενείς με προχωρημένο pNET, παρουσίασε ένα στατιστικά σημαντικό κλινικό όφελος του εβερόλιμους σε σχέση με το εικονικό φάρμακο με μια παράταση κατά 2,4 φορές της διάρκειας επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS) (11,04 μήνες έναντι 4,6 μήνες), (HR 0,35, 95% CI: 0,27, 0,45,  $p < 0,0001$ ) (βλέπε Πίνακα 5 και Σχήμα 3).

Η RADIANT-3 περιλάμβανε ασθενείς με πολύ ή μετρίως διαφοροποιημένο προχωρημένο pNET των οποίων η ασθένεια είχε εξελιχθεί μέσα στους προηγούμενους 12 μήνες. Η θεραπεία με ανάλογα σωματοστατίνης επιτρεπόταν ως μέρος της BSC.

Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν η PFS αξιολογημένη με χρήση RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους). Μετά από τεκμηριωμένη ακτινολογική εξέλιξη, ο ερευνητής μπορούσε να άρει την τυφλοποίηση των ασθενών. Εκείνοι που ήταν τυχαιοποιημένοι σε εικονικό φάρμακο μπορούσαν τότε να λάβουν ανοικτό εβερόλιμους.

Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία συμπεριλάμβαναν την ασφάλεια, το αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης, τη διάρκεια της ανταπόκρισης και τη συνολική επιβίωση (OS).

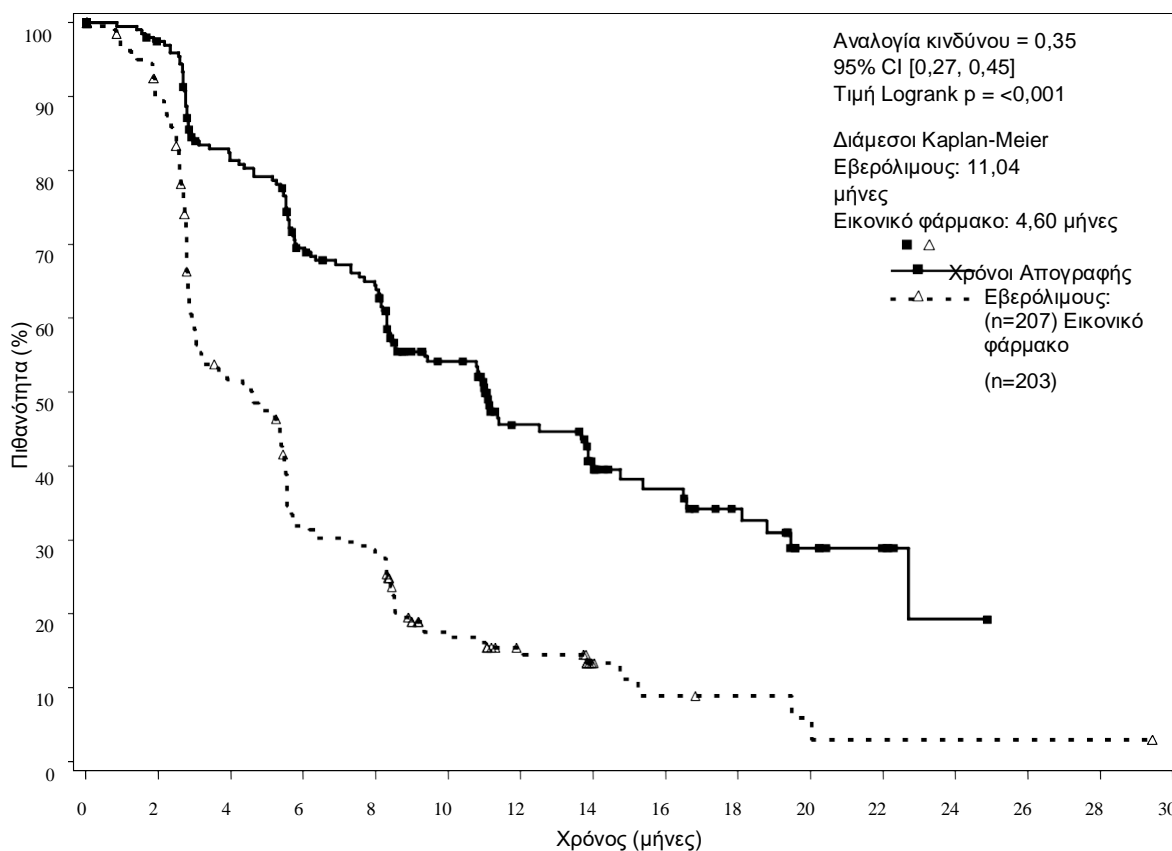
Συνολικά, 410 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λαμβάνουν είτε εβερόλιμους 10 mg/ημερησίως (n=207) ή εικονικό φάρμακο (n=203). Τα δημογραφικά στοιχεία ήταν καλά αντιστοιχισμένα (διάμεση ηλικία 58 έτη, 55% άνδρες, 78,5% Καυκάσιοι). Πενήντα-οκτώ τοις εκατό των ασθενών και στα δύο σκέλη έλαβαν προηγουμένως συστηματική θεραπεία. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας κατά την τυφλή μελέτη ήταν 37,8 εβδομάδες (εύρος 1,1-129,9 εβδομάδες) για τους ασθενείς που λάμβαναν εβερόλιμους και 16,1 εβδομάδες (εύρος 0,4-147,0 εβδομάδες) για αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Μετά από εξέλιξη της νόσου ή μετά από την άρση της τυφλοποίησης, 172 από τους 203 ασθενείς (84,7%) που είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί σε εικονικό φάρμακο μεταβιβάστηκαν σε ανοικτό εβερόλιμους. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ανοικτής επισήμανσης ήταν 47,7 εβδομάδες για όλους τους ασθενείς, 67,1 εβδομάδες για τους 53 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εβερόλιμους και μεταβιβάστηκαν σε ανοικτό εβερόλιμους και 44,1 εβδομάδες για τους 172 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο και μεταβιβάστηκαν σε ανοικτό εβερόλιμους.

**Πίνακας 5 RADIANT-3 – Αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα**

Πληθυσμός	Εβερόλιμους n=207	Εικονικό φάρμακο n=203	Λόγος επικινδυνότητας (95% CI)	Τιμή p
<b>Διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη (μήνες) (95% CI)</b>				
Ακτινολογικός έλεγχος από τον ερευνητή	11,04 (8,41, 13,86)	4,60 (3,06, 5,39)	0,35 (0,27, 0,45)	<0,0001
Ακτινολογικός έλεγχος από ανεξάρτητο κριτή	13,67 (11,17, 18,79)	5,68 (5,39, 8,31)	0,38 (0,28, 0,51)	<0,0001
<b>Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) (95% CI)</b>				
Διάμεση συνολική επιβίωση	44,02 (35,61, 51,75)	37,68 (29,14, 45,77)	0,94 (0,73, 1,20)	0,300

**Σχήμα 3 RADIANT-3 – Καμπύλες επιβίωσης χωρίς εξέλιξη Kaplan-Meier (ακτινολογικός έλεγχος από τον ερευνητή)**



Αρ. ασθενών ακόμα σε κίνδυνο

εβερόλιμους	207	189	153	126	114	80	49	36	28	21	10	6	2	0	0	0
Εικονικό Φάρμακο	203	117	98	59	52	24	16	7	4	3	2	1	1	1	1	0

#### Προχωρημένοι γαστρεντερικοί και πνευμονικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι

Η RADIANT 4 (μελέτη CRAD001T2302), μια φασης III, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη του εβερόλιμους και βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) έναντι εικονικού φαρμάκου και BSC σε ασθενείς με προχωρημένο πολύ διαφοροποιημένο (Βαθμού 1 ή 2) μη λειτουργικό γαστρεντερικό και πνευμονικό νευροενδοκρινικό όγκο χωρίς ιστορικό ή ενεργά συμπτώματα που σχετίζονται με καρκινωειδές σύνδρομο.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο για τη μελέτη ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) που αξιολογήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST (Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης στους Συμπαγείς Όγκους), με βάση τον ακτινολογικό έλεγχο από ανεξάρτητο κριτή. Οι υποστηρικτικές αναλύσεις της PFS βασίστηκαν σε τοπική αξιολόγηση του ερευνητή. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τη συνολική επιβίωση (OS), το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης, το ποσοστό κλινικού οφέλους, την ασφάλεια, την αλλαγή στην ποιότητα ζωής (FACT-G) και χρόνο έως την επιδείνωση απόδοσης με βάση την κατάσταση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO PS).

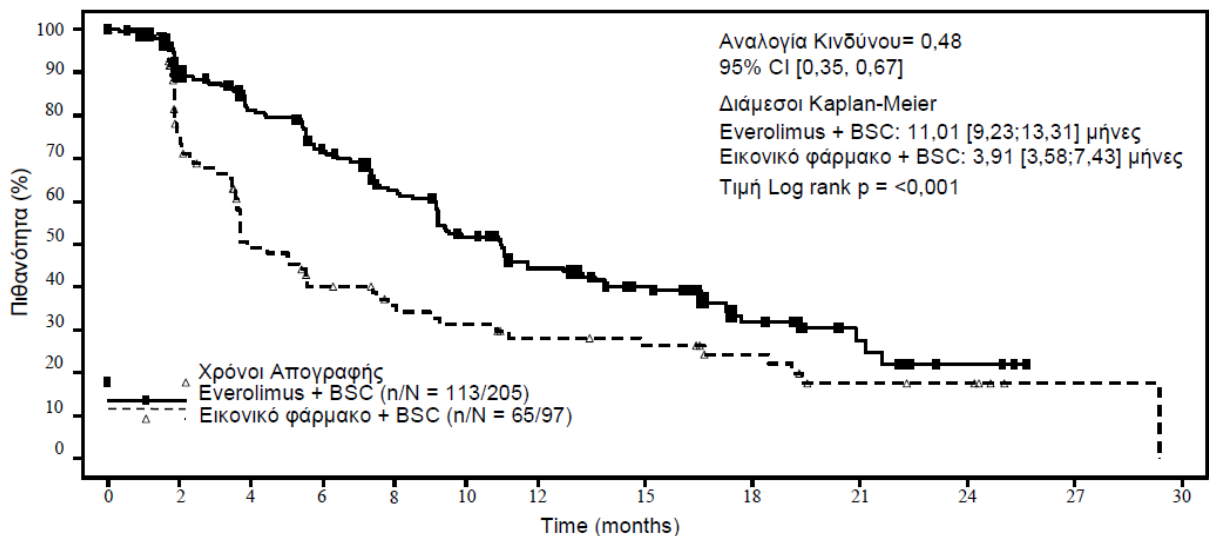
Συνολικά, 302 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν εβερόλιμους (10 mg ημερησίως) (n=205) ή εικονικό φάρμακο (n=97). Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν γενικά ισορροπημένα (μέση ηλικία 63 ετών [από 22 έως 86], 76% Καυκάσιοι, ιστορικό προηγούμενης χρήσης ανάλογων σωματοστατίνης [SSA]). Η μέση διάρκεια της τυφλοποιημένης θεραπείας ήταν 40,4 εβδομάδες για ασθενείς που έλαβαν εβερόλιμους και 19,6 εβδομάδες για τους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου δεν είχαν μεταφερθεί σε εβερόλιμους κατά την διάρκεια της επιδείνωσης.

Η αποτελεσματικότητα για το πρωταρχικό τελικό σημείο προέκυψε από τα αποτελέσματα της τελικής ανάλυσης της PFS (βλέπε Πίνακα 6 και Σχήμα 4).

**Πίνακας 6 RADIANT-4 – Αποτελέσματα επιβίωσης χωρίς εξέλιξη**

Πληθυσμός	Εβερόλιμους n=205	Εικονικό φάρμακο n=97	Λόγος επικινδυνότητας (95% CI)	Τιμή P <sup>α</sup>
<b>Median progression-free survival (months) (95% CI)</b>				
Ανεξάρτητη ακτινολογική αξιολόγηση	11,01 (9,2, 13,3)	3,91 (3,6, 7,4)	0,48 (0,35, 0,67)	<0.0001
Ακτινολογική αξιολόγηση ερευνητή	13,96 (11,2, 17,7)	5,45 (3,7, 7,4)	0,39 (0,28, 0,54)	<0.0001
<sup>α</sup> Μονόπλευρη τιμή-p από διαστρωματωμένο έλεγχο log-rank				

**Σχήμα 4 RADIANT-4 – Καμπύλες επιβίωσης χωρίς εξέλιξη Kaplan-Meier (Ανεξάρτητη ακτινολογική αξιολόγηση)**



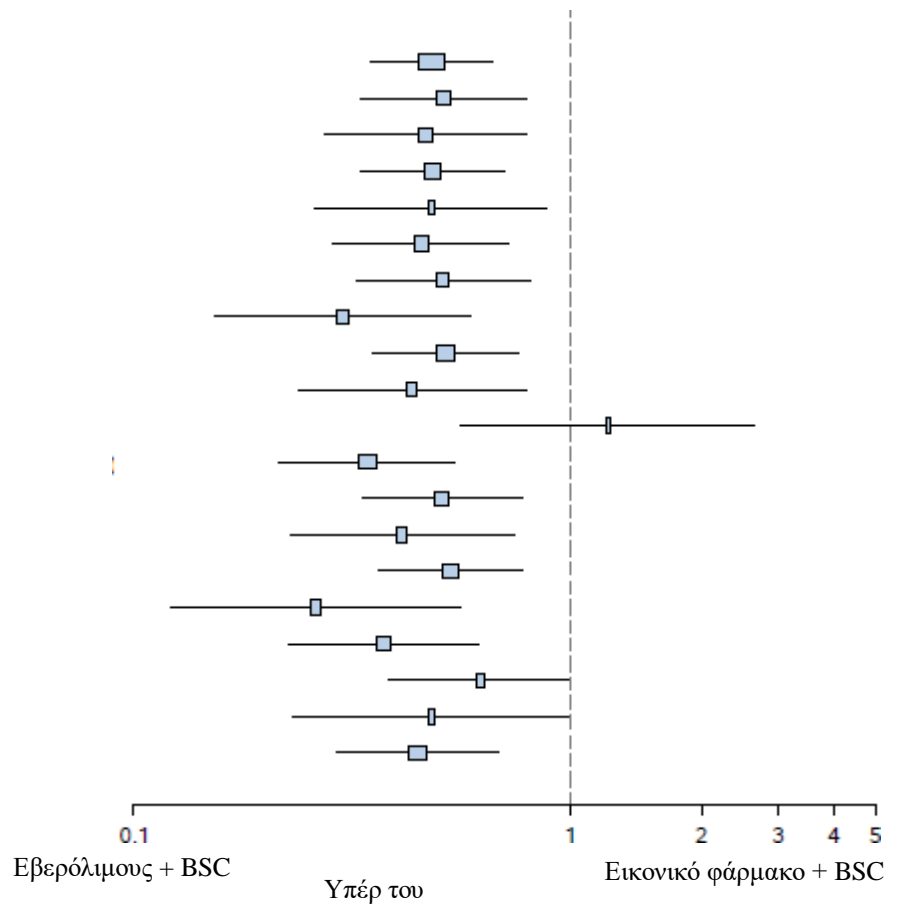
Αρ. ασθενών ακόμα σε κίνδυνο

Χρόνος (μήνες)	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
Everolimus	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
Εικονικό φάρμακο	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

Σε υποστηρικτικές αναλύσεις, θετική επίδραση της θεραπείας έχει παρατηρηθεί σε όλες τις υποομάδες με εξαίρεση την υποομάδα των ασθενών με το ειλεό ως πρωταρχική θέση προέλευσης του όγκου (Ειλεό: AK=1,22 [95% CI: 0,56 έως 2,65]; Μη-ειλεό: AK=0,34 [95% CI: 0,22 έως 0,54]; Πνεύμονας: AK=0,43 [95% CI: 0,24 έως 0,79]) (Βλέπε Σχήμα 5).

**Σχήμα 5 RADIANT-4 – Αποτελέσματα επιβίωσης χωρίς εξέλιξη από την προκαθορισμένη υποομάδα ασθενών (ανεξάρτητη ακτινολογική ανασκόπηση)**

	Σύνολο (N=302)
Ηλικία	<65 ετών (N=159)
	≥65 ετών (N=143)
WHO PS	0 (N=216)
	1 (N=86)
Πριν το SSA	Ναι (N=157)
	Όχι (N=145)
Πριν χημειοθεραπεία	Ναι (N=77)
	Όχι (N=225)
Πρωτογενή προέλευση όγκου	Πνεύμονας (N=90)
	Είλεό (N=71)
	Μη-είλεό* (N=141)
Βαθμός όγκου	Βαθμός 1 (N=194)
	Βαθμός 2 (N=107)
Φορτίο όγκου του ήπατος	≤10% (N=228)
	>10% (N=72)
Αρχική CgA	>2xULN (N=139)
	≤2xULN (N=138)
Αρχική NSE	>ULN (N=87)
	≤ULN (N=188)



\*Μη-ειλεό: στομάχι, παχύ έντερο, ορθό, σκωληκοειδής, τυφλό, δωδεκαδάκτυλος, νηστίδα, καρκίνωμα άγνωστης πρωτογενής προέλευσης και άλλης γαστρεντερικής προέλευσης.  
 ULN: Μέγιστο επίπεδο του κανονικού CgA: Χρωμογρανίνη Α  
 NSE: Ενολάση ειδική του νευρώνα  
 Αναλογία κινδύνου (95% CI) από στρωματοποιημένο μοντέλο Cox

Στη προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση OS των 101 θανάτων (από τους 191 που χρειάζονται για την τελική ανάλυση) και μετά από 33 μήνες παρακολούθησης ευνοείται το σκέλος του εβερόλιμους; ωστόσο, δεν σημειώθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στην OS (AK=0,73 [95% CI: 0,48 έως 1,11; p=0,071]).

Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, στο χρόνο έως την οριστική επιδείνωση WHO PS ( $\geq 1$  μονάδα) και στο χρόνο για την οριστική επιδείνωση στην ποιότητα ζωής (συνολική βαθμολόγηση FACT-G  $\geq 7$  μονάδες).

#### Προχωρημένο καρκίνωμα νεφρών

RECORD-1 (μελέτη CRAD001C2240), μια διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη φάσης ΙΙΙ που συνέκρινε το εβερόλιμους 10 mg/ημερησίως και το εικονικό φάρμακο, και τα δύο σε σχέση με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα, διεξήχθη σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα νεφρών, η νόσος των οποίων είχε παρουσιάσει εξέλιξη κατά ή μετά τη θεραπεία με VEGFR-TKI (αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα) (σουντινίμπη, σοραφενίμπη, ή και σουντινίμπη και σοραφενίμπη). Επίσης επιτρεπόταν παλαιότερη θεραπεία με μετβασίζουμάμπη και ιντερφερόνη-α. Οι ασθενείς διαστρωματώθηκαν σύμφωνα με την προγνωστική βαθμολογία του Αντικαρκινικού Κέντρου Memorial Sloan-Kettering (MSKCC) (ομάδες ευνοϊκού – έναντι ενδιάμεσου- έναντι δυσσώωνου κινδύνου) και την παλαιότερη αντικαρκινική θεραπεία (1 έναντι 2 παλαιότερων VEGFR-TKI).

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη, η οποία τεκμηριωνόταν με χρήση RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους) και αξιολογείτο με τυφλή, ανεξάρτητη κεντρική επανεξέταση, ήταν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συμπεριλαμβανόταν η ασφάλεια, το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης του όγκου, η συνολική επιβίωση, τα σχετιζόμενα με τη νόσο συμπτώματα και η ποιότητα ζωής. Μετά από τεκμηριωμένη ακτινολογική εξέλιξη, ο ερευνητής μπορούσε να άρει την τυφλοποίηση για τους ασθενείς: εκείνοι που ήταν τυχαιοποιημένοι σε εικονικό φάρμακο μπορούσαν τότε να λάβουν ανοικτό εβερόλιμους 10 mg/ημερησίως. Η Ανεξάρτητη Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων (Independent Data Monitoring Committee) συνέστησε τη διακοπή αυτής της δοκιμής τη στιγμή της δεύτερης ενδιάμεσης ανάλυσης καθώς είχε εκπληρωθεί το πρωτεύον καταληκτικό σημείο.

Συνολικά, 416 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν εβερόλιμους (n=277) ή εικονικό φάρμακο (n=139). Τα δημογραφικά στοιχεία ήταν καλά αντιστοιχισμένα (συγκεντρωτική διάμεση ηλικία [61 έτη, εύρος 27-85], 78% άνδρες, 88% Καυκάσιοι, αριθμός παλαιότερων θεραπειών με VEGFR- TKI [1-74%, 2-26%]). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας κατά την τυφλή μελέτη ήταν 141 ημέρες (εύρος 19-451 ημέρες) για τους ασθενείς που λάμβαναν εβερόλιμους και 60 ημέρες (εύρος 21-295 ημέρες) για αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

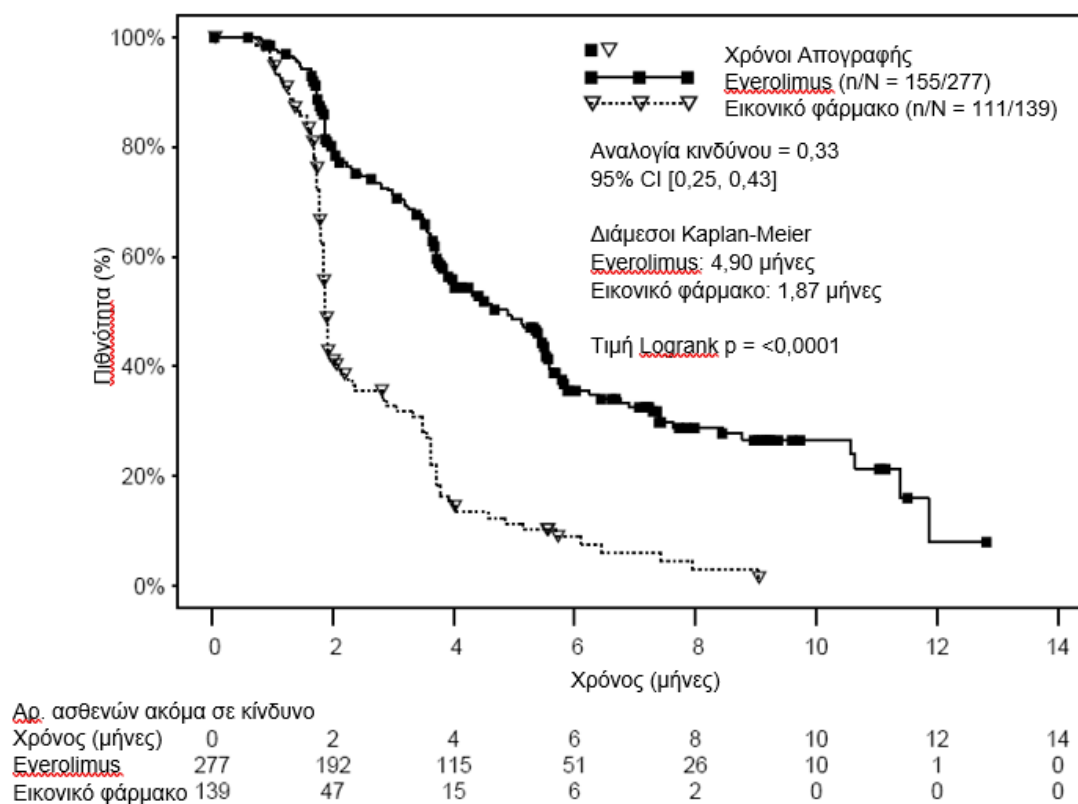
Το εβερόλιμους ήταν ανώτερο από το εικονικό φάρμακο για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη με στατιστικά σημαντική μείωση κατά 67% του κινδύνου εξέλιξης ή θανάτου (βλέπε Πίνακα 7 και Σχήμα 6).

**Πίνακας 7 RECORD-1 – Αποτελέσματα επιβίωσης χωρίς εξέλιξη**

Πληθυσμός	N	εβερόλιμους n=277	Εικονικό φάρμακο n=139	Λόγος επικινδυνότητας (95% CI)	Τιμή P
		Διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη (μήνες) (95% CI)			
<b>Κύρια ανάλυση</b>					
Όλοι (τυφλή ανεξάρτητη κεντρική επανεξέταση)	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001 <sup>a</sup>

Υποστηρικτικές αναλύσεις/αναλύσεις ευαισθησίας					
Όλοι (τοπική επανεξέταση από τον ερευνητή)	416	5,5 (4,6-5,8)	1,9 (1,8-2,2)	0,32 (0,25-0,41)	<0,0001 <sup>α</sup>
<i>Προγνωστική βαθμολογία MSKCC (τυφλή ανεξάρτητη κεντρική αναθεώρηση)</i>					
Ευνοϊκού κινδύνου	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Μέτριου κινδύνου	235	4,5 (3,8-5,5)	1,8 (1,8-1,9)	0,32 (0,22-0,44)	<0,0001
Δυσοίωου κινδύνου	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007
<sup>α</sup> Διαστρωματωμένος έλεγχος log-rank					

**Σχήμα 6 RECORD-1 – Καμπύλες επιβίωσης χωρίς εξέλιξη Kaplan-Meier (ανεξάρτητη κεντρική επανεξέταση)**



Τα ποσοστά επιβίωσης χωρίς εξέλιξη στους έξι μήνες ήταν 36% για τη θεραπεία με εβερόλιμους σε σύγκριση με 9% για το εικονικό φάρμακο.

Επιβεβαιωμένες αντικειμενικές ανταποκρίσεις του όγκου παρατηρήθηκαν σε 5 ασθενείς (2%) που λάμβαναν εβερόλιμους, ενώ καμία δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Επομένως, το πλεονέκτημα στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη αποτυπώνει κυρίως τον πληθυσμό με σταθεροποίηση της νόσου (αντιστοιχεί στο 67% της ομάδας θεραπείας με εβερόλιμους).

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σχετιζόμενη με τη θεραπεία διαφορά στη συνολική επιβίωση (λόγος επικινδυνότητας 0,87, διάστημα εμπιστοσύνης: 0,65-1,17, p=0,177). Η μετάβαση σε ανοικτό εβερόλιμους μετά από εξέλιξη της νόσου για ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί σε εικονικό φάρμακο οδήγησε σε σύγχυση ως προς την ανίχνευση τυχόν σχετιζόμενης με τη θεραπεία διαφοράς στη συνολική επιβίωση.

Άλλες μελέτες

Η στοματίτιδα αποτελεί την πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια σε ασθενείς που κάνουν θεραπεία με εβερόλιμους (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.8). Σε μια μετεγκριτική μελέτη ενός σκέλους, σε μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού (N=92), κατά την έναρξη της θεραπείας με εβερόλιμους (10 mg/ημέρα) και εξεμεστάνη (25 mg/ημέρα) χορηγήθηκε τοπική θεραπεία με ελεύθερο οινόπνευματος πόσιμο διάλυμα δεξαμεθαζόνης 0,5 mg/5 ml χορηγούμενο σαν στοματικό διάλυμα 4 φορές ημερησίως για τις πρώτες 8 εβδομάδες της θεραπείας, για την μείωση της συχνότητας εμφάνισης και σοβαρότητας της στοματίτιδας. Η συχνότητα της στοματίτιδας Βαθμού  $\geq 2$  στις 8 εβδομάδες ήταν 2,4% (n=2/85 αξιολογήσιμοι ασθενείς) η οποία ήταν χαμηλότερη από τις έως τότε αναφορές. Η συχνότητα της στοματίτιδας Βαθμού 1 ήταν 18,8% (n=16/85) και δεν υπήρχαν αναφορές για περιστατικά στοματίτιδας Βαθμού 3 ή 4. Το συνολικό προφίλ ασφαλείας στην μελέτη αυτή ήταν σύμφωνο με αυτό που είχε τεκμηριωθεί για το εβερόλιμους σε ογκολογικό πλαίσιο και σε περιπτώσεις συνδρόμου οξέωδους σκλήρυνσης (TSC), με εξαίρεση μια ελαφρώς αυξημένη συχνότητα καντιντίασης του στόματος που αναφέρθηκε σε 2,2% (n=2/92) των ασθενών.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει εβερόλιμους σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στους παγκρεατικούς νευροενδοκρινικούς όγκους, στους νευροενδοκρινικούς όγκους του θώρακα και στο καρκίνωμα νεφρών (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους, οι μέγιστες συγκεντρώσεις εβερόλιμους (C<sub>max</sub>) επιτυγχάνονται σε διάμεσο χρόνο 1 ώρα μετά από ημερήσια χορήγηση 5 και 10 mg εβερόλιμους σε συνθήκες νηστείας ή με ελαφρύ χωρίς λιπαρά σνακ. Η C<sub>max</sub> είναι ανάλογη της δόσης από τα 5 έως τα 10 mg. Το εβερόλιμους αποτελεί υπόστρωμα και μέτριο αναστολέα της Pgp.

### Επίδραση της τροφής

Σε υγιή άτομα, γεύματα με υψηλά λιπαρά μείωσαν τη συστηματική έκθεση σε εβερόλιμους 10 mg (σύμφωνα με μετρήσεις με βάση την AUC) κατά 22% και τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα C<sub>max</sub> κατά 54%. Τα ελαφρά σε λιπαρά γεύματα μείωσαν την AUC κατά 32% και τη C<sub>max</sub> κατά 42%. Το φαγητό, ωστόσο, δεν είχε εμφανή επίδραση στο προφίλ συγκέντρωσης-χρόνου στη φάση μετά την απορρόφηση.

### Κατανομή

Ο λόγος αίματος προς πλάσμα του εβερόλιμους, ο οποίος εξαρτάται από τη συγκέντρωση στο εύρος 5 έως 5.000 ng/ml, είναι 17% έως 73%. Περίπου το 20% της συγκέντρωσης εβερόλιμους στο συνολικό αίμα περιορίστηκε στο πλάσμα σε ασθενείς με καρκίνο που λάμβαναν εβερόλιμους 10 mg/μέρα. Η σύνδεση με την πρωτεΐνη στο πλάσμα είναι περίπου 74% σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους, ο V<sub>d</sub> ήταν 191 l για το εμφανές κεντρικό συστατικό και 157 l για το εμφανές περιφερικό συστατικό.

### Βιομετασχηματισμός

Το εβερόλιμους είναι υπόστρωμα του CYP3A4 και της Pgp. Μετά από χορήγηση από το στόμα, το εβερόλιμους είναι το κύριο κυκλοφορούν συστατικό στο ανθρώπινο αίμα. Έξι κύριοι μεταβολίτες του εβερόλιμους έχουν ανιχνευθεί στο ανθρώπινο αίμα, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται τρεις μονοδροξυλιωμένοι μεταβολίτες, δύο παράγωγα ανοιγμένου υδρολυτικού δακτυλίου και ένα φωσφατιδυλχολινικό σύζευγμα του εβερόλιμους. Αυτοί οι μεταβολίτες αναγνωρίστηκαν και σε ζωικά είδη που χρησιμοποιήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας και παρουσίασαν 100 φορές λιγότερη δράση από το ίδιο το εβερόλιμους. Επομένως, το εβερόλιμους θεωρείται ότι συμβάλλει στην πλειονότητα της συνολικής φαρμακολογικής δράσης.

### Αποβολή

Η μέση από του στόματος κάθαρση (CL/F) του εβερόλιμους μετά από ημερήσια δόση 10 mg σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους ήταν 24,5 l/h. Η μέση ημιζωή αποβολής του εβερόλιμους είναι περίπου 30 ώρες.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί συγκεκριμένες μελέτες απέκκρισης σε καρκινοπαθείς, ωστόσο, διατίθενται στοιχεία από τις μελέτες σε μεταμοσχευμένους ασθενείς. Μετά από τη χορήγηση εφάπαξ δόσης ραδιοσημασμένου εβερόλιμους σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη, το 80% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε από τα κόπρανα, ενώ το 5% αποβλήθηκε στα ούρα. Η μητρική ουσία δεν ανιχνεύθηκε στα ούρα ή τα κόπρανα.

#### Φαρμακοκινητική σε σταθερή κατάσταση

Μετά από τη χορήγηση εβερόλιμους σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους, η  $AUC_{0-t}$  σε σταθερή κατάσταση ήταν ανάλογη της δόσης στο εύρος ημερήσιας δόσης από 5 έως 10 mg. Η σταθερή κατάσταση επιτυγχανόταν μέσα σε 2 εβδομάδες. Η  $C_{max}$  είναι ανάλογη της δόσης από τα 5 έως τα 10 mg. Ο  $t_{max}$  παρουσιάζεται 1 έως 2 ώρες μετά τη δόση. Υπήρχε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην  $AUC_{0-t}$  και την κατώτατη συγκέντρωση πριν από τη δόση σε σταθερή κατάσταση.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η ασφάλεια, η ανεκτικότητα και η φαρμακοκινητική του εβερόλιμους αξιολογήθηκαν σε δύο κλινικές μελέτες από του στόματος χορήγησης δισκίων εβερόλιμους σε 8 και 34 άτομα με ανεπαρκή ηπατική λειτουργία σε σχέση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Κατά την πρώτη μελέτη, η μέση AUC του εβερόλιμους σε 8 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) ήταν η διπλάσια από αυτή που παρατηρήθηκε σε 8 άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Κατά τη δεύτερη μελέτη, στα 34 άτομα με διαφορετική διαταραγμένη ηπατική λειτουργία σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα, υπήρξε άυξηση κατά 1,6, 3,3 και 3,6 στην έκθεση ( $AUC_{0-inf}$ ) για τα άτομα με ήπια (Child-Pugh A), μέτρια (Child-Pugh B) και σοβαρή (Child-Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα.

Εξομειώσεις φαρμακοκινητικής πολλαπλών δόσεων υποστηρίζουν την δοσολογική σύσταση σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία με βάση την κατάσταση Child-Pugh.

Με βάση τα αποτελέσματα των δύο μελετών, σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία συνιστάται προσαρμογή της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής σε πληθυσμό 170 ασθενών με προχωρημένους συμπαγείς όγκους, δεν ανιχνεύθηκε σημαντική επιρροή της κάθαρσης κρεατινίνης (25-178 ml/min) στη CL/F του εβερόλιμους. Η νεφρική δυσλειτουργία μετά από μεταμόσχευση (εύρος κάθαρσης κρεατινίνης 11-107 ml/min) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική του εβερόλιμους σε μεταμοσχευμένους ασθενείς.

##### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Σε μια αξιολόγηση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε καρκινοπαθείς, δεν ανιχνεύθηκε σημαντική επιρροή της ηλικίας (27-85 χρονών) στην από του στόματος κάθαρση του εβερόλιμους.

##### *Εθνικότητα*

Η από του στόματος κάθαρση (CL/F) είναι παρόμοια σε Ιάπωνες και Καυκάσιους καρκινοπαθείς με παρόμοιες ηπατικές λειτουργίες. Με βάση μία ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η CL/F είναι κατά μέσο όρο 20% υψηλότερη σε μαύρους ασθενείς με μεταμόσχευση.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Το προκλινικό προφίλ ασφαλείας του εβερόλιμους αξιολογήθηκε σε ποντικούς, αρουραίους, χοιρίδια, πιθήκους και κουνέλια. Τα μείζονα όργανα-στόχοι ήταν το ανδρικό και το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα (εκφυλισμός των ορχικών σωληναρίων, μειωμένη περιεκτικότητα σε σπέρμα στις επιδιδυμίδες και ατροφία της μήτρας) σε αρκετά είδη, οι πνεύμονες (αυξημένα κυψελιδικά μακροφάγα) στους ποντικούς και αρουραίους, το πάγκρεας (αποκοκκίωση και κενοδοπιώδης κατάσταση των εξωκρινικών κυττάρων στους πιθήκους και τα χοιρίδια, αντίστοιχα, και εκφύλιση των νησιδίων κυττάρων στους πιθήκους), και τα μάτια (θολερότητες στην πρόσθια γραμμή ραφής του φακού) στους ποντικούς μόνο. Μικρές μεταβολές των νεφρών διαπιστώθηκαν στον αρουραίο (παρόξυνση της σχετιζόμενης με την ηλικία λιποφουσκίνης στο σωληναριακό επιθήλιο, αυξήσεις



υδρονέφρωσης) και στον ποντικό (παρόξυνση γενικών βλαβών). Δεν υπήρξε κάποια ένδειξη νεφρικής τοξικότητας στους πιθήκους ή τα χοιρίδια.

Το εβερόλιμους φάνηκε ότι επιδεινώνει αυτόματα τις προϋπάρχουσες νόσους (χρόνια μυοκαρδίτιδα στους αρουραίους, λοίμωξη από *ιό coxsackie* του πλάσματος και της καρδιάς σε πιθήκους, παρασίτωση από *coccidia* του γαστρεντερικού σωλήνα στα χοιρίδια, δερματικές βλάβες στους ποντικούς και τους πιθήκους). Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν γενικά σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης μέσα στο εύρος της θεραπευτικής έκθεσης ή ανώτερα, με εξαίρεση τα ευρήματα στους αρουραίους, τα οποία παρουσιάστηκαν κάτω από τη θεραπευτική έκθεση λόγω υψηλής ιστικής κατανομής.

Σε μία μελέτη ανδρικής γονιμότητας στους αρουραίους, η μορφολογία των όρχεων επηρεάστηκε από τα 0,5 mg/kg και άνω και η κινητικότητα του σπέρματος, ο αριθμός των σπερματοζωαρίων και τα επίπεδα της τεστοστερόνης στο πλάσμα μειώθηκαν στα 5 mg/kg και προκάλεσαν μείωση στην ανδρική γονιμότητα. Υπήρχαν ενδείξεις αναστρεψιμότητας.

Σε μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα η γυναικεία γονιμότητα δεν επηρεάστηκε. Ωστόσο, σε θηλυκούς αρουραίους οι από του στόματος δόσεις εβερόλιμους  $\geq 0,1$  mg/kg (περίπου 4% της AUC<sub>0-24h</sub> σε ασθενείς που λαμβάνουν δόση 10 mg ημερησίως) είχαν ως αποτέλεσμα τις αυξήσεις στην απώλεια κατά το στάδιο της προεμφύτευσης.

Το εβερόλιμους διαπέρασε τον πλακούντα κι ήταν τοξικό για το έμβρυο. Στους αρουραίους, το εβερόλιμους προκάλεσε εμβρυοτοξικότητα σε συστηματική έκθεση κάτω από το θεραπευτικό επίπεδο. Αυτό εκδηλώθηκε ως θνησιμότητα και μειωμένο εμβρυϊκό βάρος. Η επίπτωση σκελετικών αποκλίσεων και δυσπλασιών (π.χ. στερνική σχισμή) αυξήθηκε στα 0,3 και 0,9 mg/kg. Στα κουνέλια, η εμβρυοτοξικότητα ήταν εμφανής στην αύξηση των όσμων απορροφήσεων.

Μελέτες γονοτοξικότητας που καλύπτουν τα σχετικά καταληκτικά σημεία γονοτοξικότητας δεν παρουσίασαν ενδείξεις κλαστογόνου ή μεταλλαξιογόνου δράσης. Η χορήγηση εβερόλιμους για έως και 2 χρόνια δεν έδειξε κάποια ογκογόνο δράση στους ποντικούς και τους αρουραίους ως και στις υψηλότερες δόσεις που αντιστοιχούν σε 3,9 και 0,2 φορές την εκτιμώμενη κλινική έκθεση.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Βουτυλδροξυτολουένιο (E321)  
Υπρομελλόζη (E464)  
Λακτόζη  
Μονοϋδρική λακτόζη  
Κροσποβιδόνη (E1202)  
Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλη από οΡΑ/ΑΙ/PVC/ΑΙ.

Everolimus/Pharmazac 2,5 mg δισκία

Συσκευασίες που περιέχουν 30 ή 90 δισκία

Everolimus/Pharmazac 5 mg δισκία

Συσκευασίες που περιέχουν 10, 30 ή 90 δισκία

Everolimus/Pharmazac 10 mg δισκία

Συσκευασίες που περιέχουν 10, 30 ή 90 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΦΑΡΜΑΖΑΚ ΑΝΩΝΥΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

δ.τ. PHARMAZAC ΑΕ

Ναούσης 31, 104 47 Αθήνα

Τηλ.: 210 3418889-97

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**